

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

Untersuchungen zur Histologie der akuten und chronischen Hepatitis anhand von Semidünnschnitten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Manfred Pohl
aus Pforzheim

Mainz 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

Untersuchungen zur Histologie
der akuten und chronischen Hepatitis
anhand von Semidünnschnitten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Manfred Pohl aus Pforzheim

Mainz 1972



Dekan: Professor Dr. U.H. Bäßler

Referent: Professor Dr. F.K. Kößling

Korreferent: Professor Dr. H. Bredt

Meinen lieben Eltern

I N H A L T S A N G A B E

1.	Einleitung	S. 1
2.	Problemstellung	S. 4
3.	Material und Methodik	S. 6
3. 1.	Material	S. 6
3. 2.	Methodik	S. 7
3. 3.	Zur Kritik der Methode	S. 8
4.	Histologische Befunde	S. 9
4. 1.	Befunde an der normalen Leber	S. 9
4. 2.	Befunde bei akuter und chronischer Hepatitis	S. 10
4. 3.	Bildteil	S. 15
5.	Diskussion	S. 22
5. 1.	Zur diagnostischen Wertigkeit der Methode	S. 22
5. 2.	Differenzierung formal-pathogenetischer Faktoren	S. 33
6.	Zusammenfassung	S. 37
7.	Literaturverzeichnis	S. 40
8.	Lebenslauf	S. 47

1. Einleitung

Unter den Methoden, die zur Diagnose und Differenzialdiagnose von Leberkrankheiten herangezogen werden, nimmt der histologische Befund des Leberpunktes eine entscheidende Stellung ein. Die akute (Virus-) Hepatitis und die chronisch aggressive Hepatitis gelten in morphologischer Hinsicht als wohldefinierte Krankheitsbilder. Trotzdem ergeben sich bei den Übergangsformen differentialediagnostische Schwierigkeiten. Die herkömmlichen histologischen-diagnostischen Methoden bringen in diesen Fällen letztlich keine exakte Klärung (3, 20, 34); eine Tatsache, die aus der organisierten Beobachtung histologischer Reaktionsmöglichkeiten resultiert.

Das histologische Bild der chronischen Virushepatitis wurde kürzlich von einer Forschergruppe wie folgt definiert (3):

Als erste Erscheinungen werden gelegentlich eine Zunahme der Mitosen von Leberzellen oder eine Proliferation der die Sinusoide begrenzenden Zellen beobachtet. Die "voll entwickelte Virushepatitis" ist charakterisiert durch die Degeneration und Nekrose von Leberzellen, welche mit einer Proliferation der Sternzellen und Infiltration von vorwiegend mononukleären Zellen einhergehen. Die portalen Felder enthalten häufige Infiltrate. Mitunter kann eine Proliferation kleinerer Gallengänge beobachtet werden. Sehr selten kommen regressive Veränderungen an den Gallengängen oder Ästen vor, wie sie bei einem mechanischen biliären Verschluss auftreten. Die Leberzellveränderungen können im ganzen Lappen auftreten; sie variieren aber in der Intensität und sind in den Lappenzentralen Bezirken am stärksten ausgeprägt. Die Hepatozyten sind im allgemeinen geschwollen,

manchmal jedoch auch geschrumpft. Die geschwollenen Zellen besitzen ein typisches, granuliertes mattscheibenartiges Zytoplasma (sog. Ballonzellen). Die geschrumpften Zellen gehen in die sogenannten acidophilen Körper über (Councilman - Körper). Dabei handelt es sich um zugrundegehende, abgerundete Leberzellen, die in den perisinusoidalen Räumen liegen. Sie pflegen länger als andere Leberschäden zu persistieren.

Im sogenannten " Spätstadium der Virushepatitis " treten häufig in wechselndem Ausmaß ein Kollaps und eine Kondensation von Gitterfasern auf. In großen Phagozyten ist eine Anhäufung von Ceroidpigment und von färberisch nachweisbarem Eisen zu sehen, und zwar zunächst in den Läppchen und später auch in den portalen Feldern. Ceroid läßt sich am besten in Schnitten erkennen, welche nach der Einwirkung von Diastase mit der PAS - Technik gefärbt worden sind. Die Verbreiterung der portalen Felder kann zu einer Verbindung benachbarter portaler Felder führen, ohne daß die Läppchenarchitektur gestört ist.

Auf eine vor kurzem abgelaufene oder fast geheilte Hepatitis weisen folgende Restzustände hin: eine Polymorphie der Leberzellen besonders im Bereich der Zentralvenen, herdförmige entzündliche Infiltrate in den Läppchen (Restknötchen), eine entzündliche Infiltration der portalen Felder und eine leichte Fibrose, welche die portalen Felder einbezieht bzw. von ihnen ausgeht. Leberzellnekrosen sind geringfügig oder fehlen ganz. Ceroidpigment kann in den Läppchen und in den portalen Feldern noch gefunden werden. Diese Veränderungen ähneln dem Bild der unspezifisch reaktiven Hepatitis (3).

Der Begriff der chronischen Hepatitis wurde lange Zeit unterschiedlich definiert. 1968 hat die " European Association for the study of the Liver " eine Einteilung empfohlen (8), die sich auch auf internationaler Ebene durchgesetzt hat.

Es wird unterschieden:

- 1) chronisch persistierende Hepatitis
- 2) chronisch aggressive Hepatitis

Bei der chronisch persistierenden Hepatitis sehen wir eine vorwiegend lymphozytäre, entzündliche Infiltration periportal mit erhaltener Läppchenarchitektur, geringer oder fehlender Fibrose und keine oder nur geringfügige Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-nekrosen). Zeichen einer akuten Hepatitis können das Bild überlagern.

Zur Ätiologie und Pathogenese der chronisch persistierenden Hepatitis hatte Schmid (31) die Vermutung geäußert, daß es sich um eine protrahiert verlaufende Virushepatitis mit ungenügender Immunisierung handeln könnte.

Die chronisch aggressive Hepatitis zeigt eine chronisch entzündliche Infiltration der periportal en Felder mit Übergreifen auf die angrenzenden Läppchenbezirke, Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-nekrosen) und intralobuläre Septen. Die Architektur der Läppchen ist gestört, jedoch ohne knotigen regeneratorschen Umbau. Zeichen einer akuten Hepatitis können zusätzlich vorhanden sein. Die Aktivität des Krankheitsprozesses, welche in den Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-nekrosen) und den entzündlichen Erscheinungen zum Ausdruck kommt, variiert von mäßig bis stark.

Kürzlich wurde von Wepler (37) die chronisch nekrotisierende Hepatitis als weitere Verlaufsform der chronisch aggressiven Hepatitis beschrieben. Das pathologisch-anatomische Bild steht zwischen Narbenleber und chronisch aggressiver Hepatitis. Man sieht dabei erhaltene Läppchenareale ohne wesentliche krankhafte Veränderungen und daneben Bezirke mit konfluierenden Mikronarben, zwischen denen noch inselförmige Reste von Parenchym erhalten geblieben sind. Diese Fälle pflegen nicht auszuheilen und somit nicht in ruhende Narbenlebern überzugehen.

Causalpathogenetisch sind bei dieser Krankheitsform 3 Faktoren in Erwägung zu ziehen. So wird als Ursache einerseits die Persistenz eines Hepatitisvirus angenommen (17). Neuere Befunde über das Australia Antigen konnten hierzu noch keine Klärung bringen (28, 32). Andererseits sollen additive Faktoren wie Stress und Infektionen das auslösende Moment für Schübe der Erkrankung bilden (9). Als dritte Hypothese wird ein immunpathologisches Geschehen diskutiert. Sie gewinnt auf Grund neuer experimenteller Ergebnisse immer mehr an Bedeutung (13).

Die formale Pathogenese ist durch das histologische Bild der sogenannten Mottenfraßnekrose charakterisiert. Zur Entstehung dieses typischen morphologischen Merkmals werden einerseits eine fibroblastisch bedingte (9, 11, 7), andererseits eine durch Immunozyten (26) ausgelöste Epitheldestruktion angenommen.

2. Problemstellung

Die aufgeführten Krankheitsbilder bieten, wie schon erwähnt, häufig differentialdiagnostische Probleme. So ist es mitunter schwierig, wenn nicht gar unmöglich, die schwere Form einer voll entwickelten Virushepatitis bei längerer Laufzeit von einer beginnenden chronisch aggressiven Hepatitis zu unterscheiden (3, 35). Ebenso läßt sich die portale Restinfiltration im Spätstadium der Virushepatitis vielfach nicht von einer chronisch persistierenden Hepatitis differenzieren (3, 30). Es ergibt sich damit die Frage, ob und inwieweit durch Anwendung neuer Präparationen und Färbetechniken eine weitergehende diagnostische und formalpathogenetische Differenzierung der genannten Krankheitsformen gelingt. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden sogenann-

te Semidünnschnitte von Lebergewebe angefertigt und untersucht. Die Methode erlaubt eine scharfe Abbildung auch bei hohen Vergrößerungen ohne Überlappungseffekte und damit eine wesentlich bessere Darstellung gewisser mikroskopischer Strukturen. Im Einzelnen ging es bei unseren Untersuchungen um die Beantwortung folgender Fragekomplexe:

- 1) Lassen sich mit dieser Färbetechnik krankheitsspezifische Zellveränderungen besser und sicherer als mit den herkömmlichen Methoden erfassen? Ist damit eine bessere Abgrenzung der einzelnen Krankheitsgruppen möglich? Hierbei handelt es sich somit um die Frage nach einer diagnostischen und differentialdiagnostischen Wertigkeit der Methode.
- 2) Welche Beziehungen ergeben sich zu elektronenoptischen und gewöhnlichen lichtmikroskopischen Befunden?
- 3) Inwieweit lassen sich mit der angewandten Methode formalpathogenetische Faktoren besser als an Paraffinschnitten differenzieren? Welche Bedeutung kommt der fibroblastischen und der zellulären (sog. "immunozytären") Komponente in der Pathogenese der chronisch aggressiven Hepatitis zu?

3. Material und Methodik .

3. 1. Material

Wir untersuchten Gewebeproben von 82 bioptisch gewonnenen Leberpunktaten. Eine Zusammenstellung des Materials nach histologischen Diagnosen findet sich in Tabelle 1. Diese Diagnosen wurden zunächst an HE-, Fe- oder van Gieson gefärbten Paraffinschnitten herkömmlicher Dicke gestellt. Entsprechend ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung wählten wir eine Häufung von Spätstadien der Virushepatitis, von chronisch persistierender und chronisch aggressiver Hepatitis.

Tabelle 1

Untersuchungsmaterial: konventionelle histologische Diagnosen.

Krankheitsformen	Anzahl der Fälle
Normale Leber	4
Voll entwickelte Virushepatitis	8
Spätstadium der Virushepatitis	23
Posthepatitische Narbenleber	8
Chronisch persistierende Hepatitis	15
Chronisch aggressive Hepatitis	22
Leberzirrhose	2

3. 2. Methodik

Abtrennung von Gewebeproben mit einer Kantenlänge von 2 mm von intravital entnommenen in 4% Formalin eingelegten Leberpunktaten.

Nachfixierung in 1% iger OsO_4 - Lösung bei 4°C 1 Std.

Auswaschen in aqua dest. 10 min.

Behandlung in aufsteigender Alkoholreihe:

70 % Alkohol 30 min.

96 % Alkohol 30 min.

Methanol 2x 30 min.

Herstellung des Methyl-Butylmetacrylatgemisches:

Entstabilisierung von Butyl- bzw. Methylmetacrylat über Aluminiumoxid.

Herstellung der Stammlösung:

95 Teile Butylmetacrylat + 5 Teile Metacrylat

Methyl-Butylmetacrylatgemisch: 1 Teil Stammlösung + 1 Teil Methanol.

Behandlung der Gewebeproben in Methyl-Butylmetacrylatgemisch 30 min.

Stammlösung 60 min.

Stammlösung + Zusatz von 2% Benzoidperoxid (wasserfrei)
je zweimal 30 min.

Vorpolymerisierung eines Teiles des letzten Gemisches ohne Lebergewebe bei $55 - 60^\circ\text{C}$ 30 min.

Nach Abkühlung im Kühlschrank, Abfüllung des Gemisches in Gelatinekapseln. Einbringung des Gewebes in diese Gelatinekapseln. Perforation des Kapselverschlusses zur Vermeidung von Luftbläschen.

Auspolymerisierung der gefüllten Gelatinekapseln bei 60°C 48 Std.

Anfertigung der Schnitte auf einem Leitz Ultramikrotom nach Fernandéz-Morán bei gelbgrauer Fluoreszenzfarbe. Färbung der Schnitte nach der von Movat angegebenen Silberimprägnationsmethode:

1% Perjodsäure 10 min.

Aqua bidest 10 min.

Herstellung der Silberlösung:

40 ml 3% Hexamethylentetrammin + 5ml 3% AgNO_3 +
5 ml 2% Borax

Aufbewahrung der Schnitte in der Silberlösung im
Brutschrank bei 50 - 60° C bis zur gewünschten Braun-
färbung

aqua dest. Spülen

3% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

10% wässr. Aceton 5 min.

Aufziehen auf fettfreie Objekträger

Antrocknen der Schnitte

2 Std. Einlegen in Xylol

Eindecken in Eukitt

3. 3. Zur Kritik der Methode

Die Silberimprägnationsmethode nach Movat ist gemessen an der Bearbeitungsdauer eine aufwendige Färbemethode. Um eine optimale Durchfixierung zu erreichen, kann eine gewisse Gewebsblöckchengröße nicht überschritten werden. Der kleine Bildausschnitt läßt deshalb in manchen Fällen ein periportales Feld oder eine Zentralvene oder beides zusammen vermissen. Für jedes Präparat gilt zusätzlich die Einschränkung, daß von der Beurteilung eines kleinsten Teilausschnitts nicht in jedem Fall auf den Zustand der gesamten Leber geschlossen werden darf. Eine Differenzierung der in Makrophagen und Leberparenchymzellen gespeicherten Pigmente ist nicht möglich. Schwierigkeiten treten manchmal in der Unterscheidung einzelner mesenchymaler Zellelemente auf, so z.B. zwischen Lymphozyten und Histiozyten. Wesentliche Vorteile ergeben sich aus der Schnittdicke von etwa 0,2 μ . Dadurch ist es möglich, ein Präparat bei 1000-facher Vergrößerung scharf darzustellen. Es lassen sich somit Aussagen über Bereiche machen, die mit den herkömmlichen Methoden

nicht mit gleicher Prägnanz erfaßt werden. Dies gilt insbesondere für Aussagen über Läppchenbereiche, in denen Entzündungszellen in unmittelbarer Nachbarschaft von Leberparenchymzellen liegen. Der entscheidende Vorzug dieser Färbemethode beruht auf der guten Darstellung von kollagenen Fasern und Gitterfasern. Die Bedeutung dieses pathogenetischen Faktors kann dadurch näher untersucht werden.

4. Histologische Befunde

4.1. Befunde an der normalen Leber

Das Periportalfeld zeigt normalerweise an der Grenze zum Parenchym eine schmale argyrophile Membran, die lediglich im Bereich der Gallengangsjunktionen und der Gefäßeinmündungen unterbrochen ist. Im periportalen Feld finden wir neben den Endästen der Art. hepatica, der Vena interlobularis und den Gallengängen kollagene Fasern, dazwischen wenige Histiozyten und Fibroblasten. Die Epithelien der Galleductuli sind kubisch mit feingranuliertem blaßgrauen Zytoplasma, überwiegend großen runden, blaß-bräunlich granulierten, Zellkernen sowie deutlichen Kern- und Epithelzellgrenzen. Jeder Gallengang ist von einer dünnen Basalmembran umgeben. Die Gallengangsjunktionen dagegen lassen eine argyrophile Membran vermissen. Diese Gangepithelien sind kleiner. Die Kern - Plasma Relation ist zugunsten des Kerns verschoben. Das Zytoplasma ist stärker granuliert. Am Beginn dieser Übergänge im Bereich der Grenzplatte sind diese Epithelien den Leberparenchymzellen eng angelagert. Die Leberzellbalken sind von gleicher Dicke. Die Leber-

epithelien zeigen je nach Farbintensität ein bräunlich oder blaß-grau granuliertes Zytoplasma und einen deutlich abgehobenen Zellkern mit vereinzelt punktförmigen dunkelbraunen bis schwarzen Granula. Recht häufig kann man zweikernige Parenchymzellen mit deutlichen Nucleolen erkennen. Zwischen den sich flächenhaft berührenden Epithelzellen liegen feine Galleröhrchen. In unmittelbarer Umgebung dieser Galleröhrchen ist in den Leberparenchymzellen eine grobe Pigmentierung zu beobachten. Den Sinusoiden zu ist den Leberparenchymzellen ein Endothel angelagert. Zwischen Endothel und Leber-epithelzelle sind feine Ablagerungen argyrophiler Faserbündel zu erkennen. Sie imponieren als punktförmige dunkelbraune Strukturen. Die Endothelzellen treten in unterschiedlichen Formen auf: als kaum sichtbare länglich ausgezogene Zellkörper sind sie in den Endothelzellverband einbezogen oder sie wölben sich als verdickte ellipsenförmige Zellstrukturen in das Sinusoidlumen vor. Manchmal scheinen sie frei im Lumen zu liegen. Die Lebersinus münden radiär in die dünnwandige Vena centralis.

In manchen Präparaten sind im Randbereich der Schnitt- Schrumpfungsartefakte festzustellen. Dabei treten scheinbar Zell- und Kernhyperchromasien und Pyknosen auf. Die Gallengangsepithelien nehmen eine flach-rechteckige Gestalt an.

4. 2. Befunde bei akuter und chronischer Hepatitis

In Fällen starker entzündlicher Infiltration finden wir im verbreiterten periportal- Bereich und in der Grenzplatte unterschiedliche Formen von Parenchymzellalterationen bis zur Nekrose (s. Abb. 1, 2, 3). Wir beobach-

ten Leberepithelien mit dunkelbräunlich granuliertem Zytoplasma und dunklem pyknotischem Zellkern. Es sind polygonal begrenzte Zellen, die im Epithelverband eingegliedert sind. Vorwiegend in Gebieten mit starker Vermehrung kollagener Faserbündel treten Parenchymzellen auf, deren Zytoplasma in Kernnähe netzartig verdichtet, in der Zellperipherie aufgehellte erscheint. Der Zellkern ist pyknotisch, die Zellgrenzen sind unscharf und unregelmäßig. In Bezirken massiven Zelluntergangs finden wir einen Zelltyp, der ein eigentümlich aufgeblasenes Zytoplasma zeigt, das manchmal blaß-grau, manchmal blaß-bräunlich granuliert ist und einen großen runden Zellkern mit einem deutlich abgehobenen sichtbaren Nucleolus aufweist. Der Zellkern ist teils dunkler, teils heller granuliert als das Zytoplasma. Zell- und Kerngrenzen sind deutlich dargestellt. Überwiegend läppchenperipher sind ähnlich aufgehellte Zellen zu finden. Sie sind kernlos. Die Zellgrenzen sind streckenweise unterbrochen. Ebenfalls in der zerstörten Grenzplatte imponieren homogen dunkelbraune abgerundete kernlose Zellkörper - stellenweise ist noch ein Kern zu beobachten -, die aus dem Parenchymzellverband ausgestoßen sind (Abb. 3 u. 4). Meist am Rande des bindegewebig verbreiterten Periportalfeldes werden doppelreihige Leberzellplatten angetroffen. Hier sind auch acinusähnlich angeordnete Leberparenchymzellen zu beobachten.

Die Befunde an Leberepithelien im intermediären Läppchenabschnitt sind diskreter als in der Läppchenperipherie. Neben mehrkernigen Riesenzellen und Leberepithelien mit unregelmäßiger Zell- und Kerngröße treffen wir solche, deren Zytoplasma eine auffällige kleinfleckige schwarze Pigmentierung aufweist. Einzelzellnekrosen und fleckförmig disseminierte Gruppennekrosen von Leberparenchymzellen sind in vielen Fällen festzustellen. Unter den Einzelzellnekrosen dominiert in diesem Bezirk eine Form

des Zelluntergangs, die mit Zytoplasmahyperchromasie und Kernpyknose einhergeht. Große ballonartig aufgeblasene Parenchymzellen sind ebenso zu beobachten. In manchen Leberepithelien sehen wir lochartig ausgestanzte Zytoplasmadefekte, die bisweilen eine homogen lupide Masse aufweisen.

Im perizentralen Läppchenbezirk trifft man massiven Zelluntergang vorwiegend im Bereich starker entzündlicher Zellinfiltration. Im wesentlichen werden hier die anfangs erwähnten Zelluntergangsformen beobachtet. Es dominieren ballonartig aufgeblähte Leberepithelien und unförmige Leberparenchymzellen mit zwei oder mehreren hyperchromatischen Kernen.

An mesenchymalen Zellelementen finden wir im periportalen Feld kleinzellige Lymphozyten mit kleinem runden Zellkern und schmalem Zytoplasmasaum, Plasmazellen, segmentkernige Leukozyten und Fibrozyten. Schwierig ist die Differenzierung von größeren Lymphozyten und Histiozyten. In unmittelbarer Nähe der zerstörten Grenzplatte treffen wir Makrophagen, deren großer Zytoplasmaleib grobpigmentierte Zelleinschlüsse aufweist (s. Abb. 5). Der Zellkern ist relativ klein und dunkelgranuliert. Plasmazellen treten oft gruppenartig vermehrt auf. Sie sind ohne bestimmte Lokalisation wie die anderen erwähnten mesenchymalen Zellelemente über das ganze periportale Feld zerstreut. Proliferierte mesenchymale Zellen finden sich im Bereich der läppchenperipheren Sinusoide, dabei sind sowohl innerhalb als auch außerhalb der argyrophilen Fasern vermehrte Zellen nachweisbar. (s. Abb. 1). Lymphozytoide Zellen und Makrophagen sind auch zwischen diesen Fasern sowie interepithelial im läppchenperipheren Teil der Trabekel zu sehen. Wir beobachten schließlich Leberepithelien von lymphozytoiden Zellen, und Makrophagen allseitig umgeben und dabei unterschiedliche Stadien der

Nekrobiöse und Nekrose (s. Abb. 1 u. 3). Segmentkernige Leukozyten sind seltener zu finden.

Auffällig oft trifft man im periportalen Feld eine Ablagerung kollagener Faserbündel. Es sind homogenbraune Massen, die stellenweise eine gewellte Struktur zeigen. Dabei ist eine unterschiedliche Dicke und Dichte der einzelnen Faserbündel festzustellen. (s. Abb. 3). Im periportalen Feld sind es meist grobschollige unförmige Massen, im übrigen Läppchenabschnitt dagegen kleinere Faserbündel, die den Leberparenchymzellen angelagert sind (s. Abb. 6). An diesen Stellen kommt es zu umschriebenen Zytoplasmaeinziehungen. Während es sich in diesem Fall um weitgehend intakte Leberepithelien handelt, treffen wir auch Parenchymzellstränge, die ganz von einer Schicht kollagener Fasern umgeben sind und deutliche Zeichen des Parenchymzelluntergangs tragen. Eine verstärkte Anordnung von Fasern finden wir besonders um die gewucherten Galleductuli. Diese zeigen im Gegensatz zu den gewöhnlichen Gallegängen eine unregelmäßige Form ihrer Epithelien. Meist sind es flache, rechteckige Gangepithelien, die von einer verdickten Basalmembran umgeben sind. Daneben sind Galleductuli anzutreffen, die stark vergrößerte kubische Epithelien tragen. Ebenso können in einem Galleductulus unterschiedliche Epithelzellformen vorkommen. In einigen Fällen sehen wir stark erweiterte Gallegänge, deren Lumen von einem blaß-bläulichen feingranulierten Pigment angefüllt ist. Im Epithelverband der Galleductuli treffen wir zwischen den Gangepithelien eingewanderte Histiozyten und Lymphozyten an.

Im intermediären Läppchenbereich tritt die mesenchymale Zellaktivität zurück. Wir beobachten eine

Proliferation von normalen und geschwollenen Kupffer-schen Sternzellen und im Gebiet von Gruppennekrosen die herdförmige Vermehrung verschiedener Zelltypen. Die Sinusendothelien weisen im Bereich dieser Nekrosen Unterbrechungen auf, durch die mesenchymale Zellelemente in den Dissesche Raum und zwischen die Leberepithelien einwandern. Ähnlich wie im portalen Feld kommt es im intermediären Läppchenbezirk in einigen Fällen zu einer ausgeprägten Ablagerung kollagener Faserbündel, bzw. zu einer Verdichtung und intensiven Färbbarkeit der Gitterfasern.

Der auffälligste Befund im perizentralen Läppchenbezirk ist eine Ablagerung kollagener Faserbündel besonders um die Zentralvene. Eine Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und Fibroblasten ist hier seltener zu beobachten. In zerstörten Arealen um die Zentralvene treten pigmentbeladene Makrophagen auf. Manchmal ist die Zentralvene in unmittelbarer Nähe des stark verbreiterten periportalen Feldes gerückt oder scheint in dieses einbezogen. Im perizentralen Bereich finden wir radiär verlaufende bindegewebige Septen, die aus verdickten Gitterfaserendothelien bestehen. Sie deuten einen beginnenden Umbau der Läppchenarchitektur an.

4. 3. B I L D T E I L

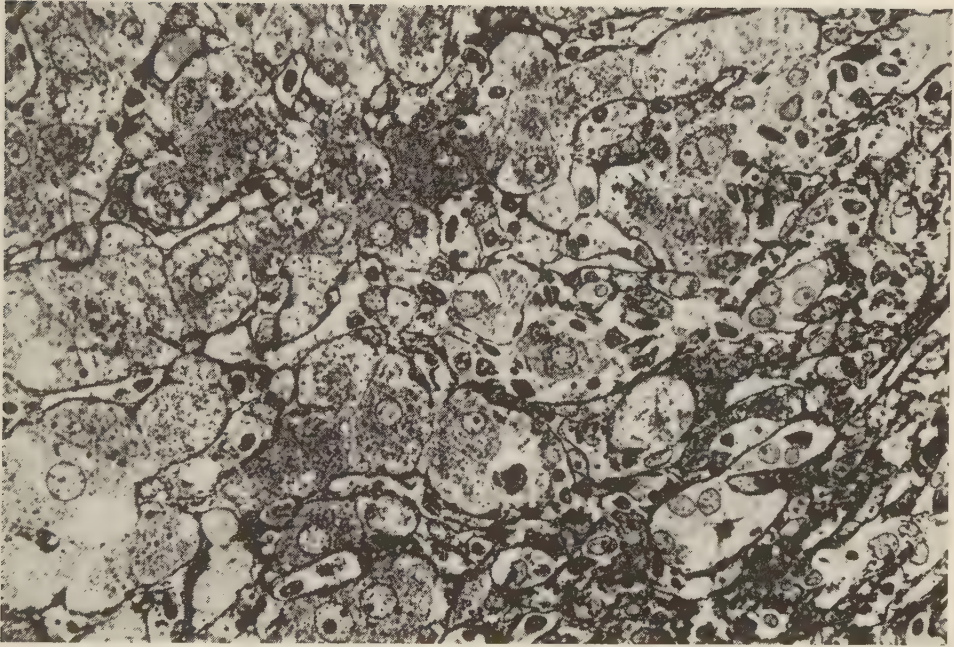


Abb. 1 Chronisch aggressive Hepatitis:
periportale Infiltration durch Lymphozyten,
Fibroblasten und Plasmazellen mit Verfaser-
ung und Epithelzerstörung unter dem Bild
der Piecemeal - Nekrose.
Formalin. Butylmethylmetacrylat. Silberim-
prägnation nach Movat. Mikroskop. Vergr.
400fach.

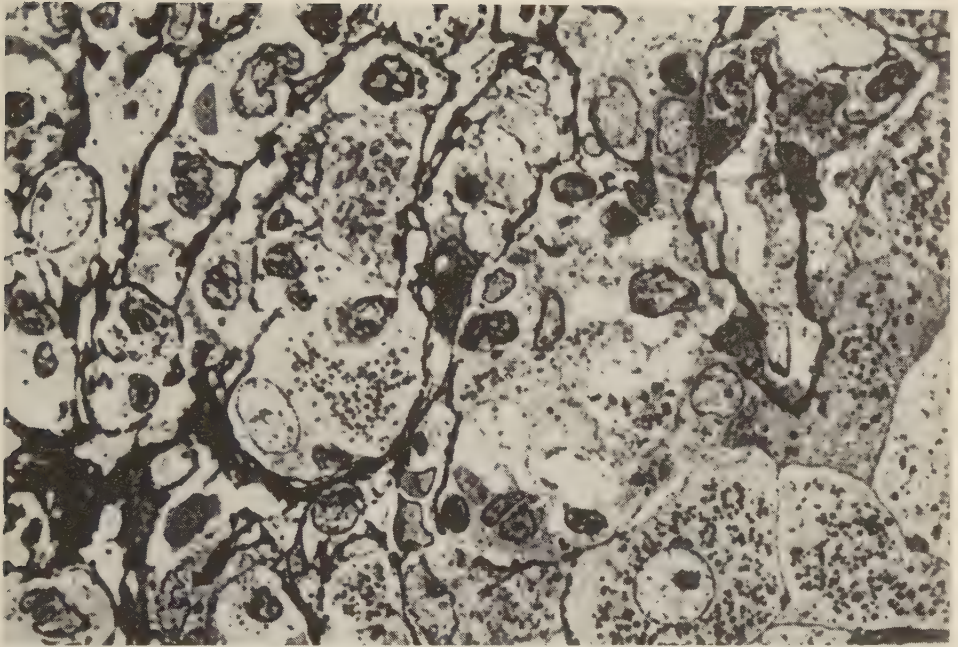


Abb. 2 Chronisch aggressive Hepatitis:
Vermehrung lymphozytoider Zellele-
mente mit Parenchymzellnekrosen.
Formalin. Butylmethylmetacrylat. Sil-
berimprägnation nach Movat. Mikroskop.
Vergr. 1000fach.

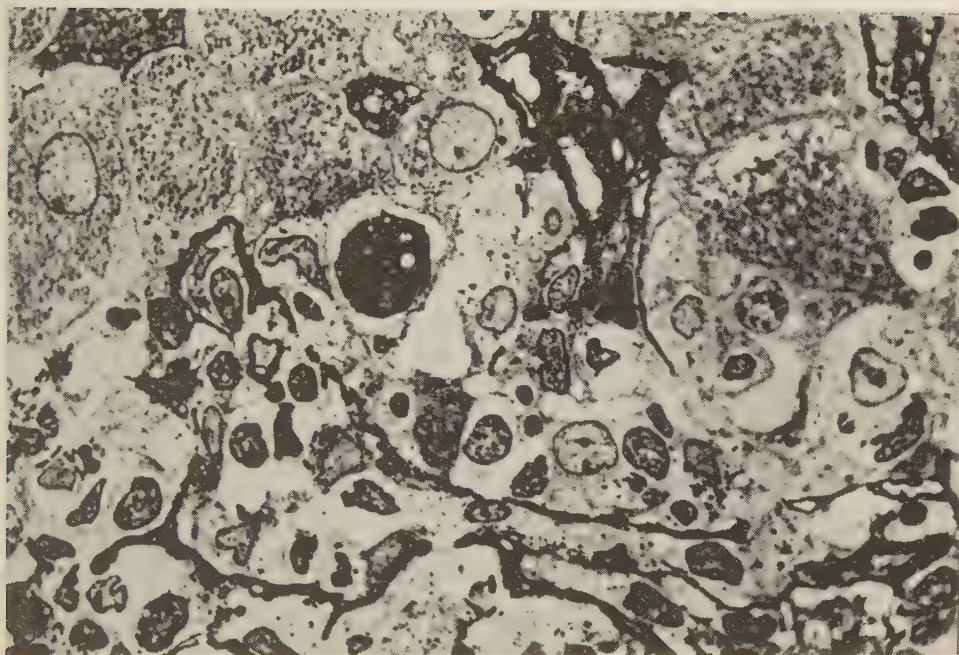


Abb. 3 Chronisch aggressive Hepatitis:
periepitheliale Häufung von mesenchymalen
Zellelementen mit Parenchymzellnekrosen und
einem sog. Councilmanbody. Verdichtung und
Verdickung des Gitterfasergerüsts.
Formalin. Butylmethylmetacrylat. Silber-
imprägnation nach Movat. Mikroskop. Vergr.
1000fach.

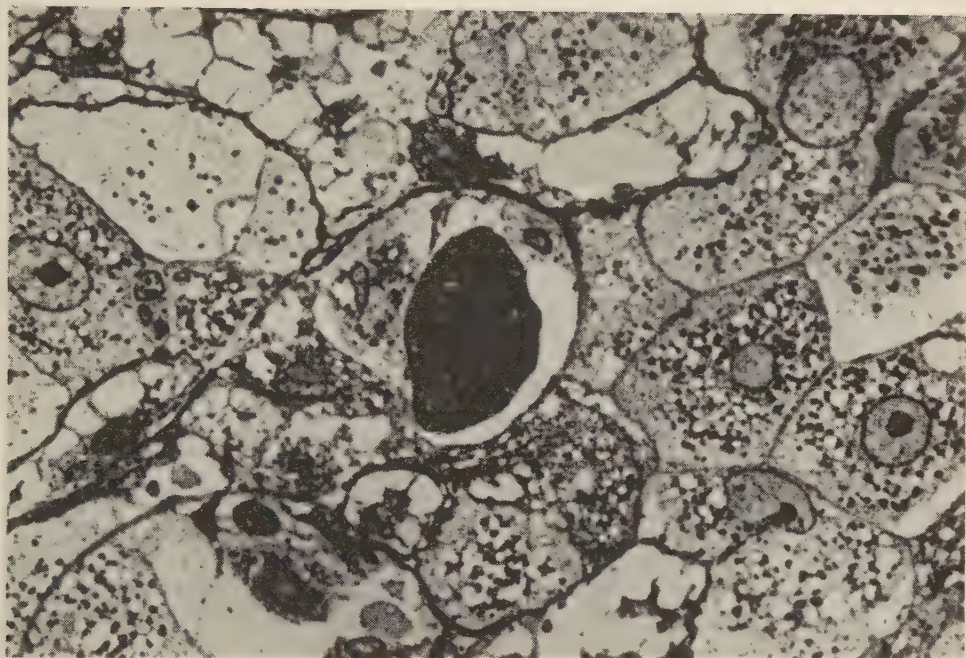


Abb. 4 Chronisch aggressive Hepatitis:
sogenannter Councilmanbody.
Formalin. Butylmethylmetacrylat. Silber-
imprägnation nach Movat. Mikroskop.
Vergr. 1000fach.

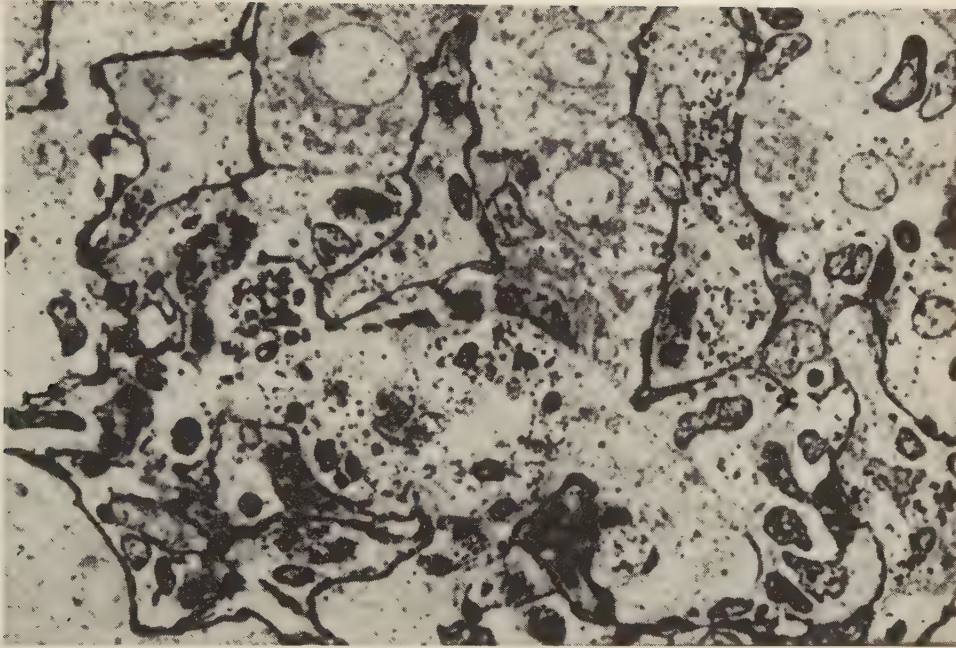


Abb. 5 Chronisch aggressive Hepatitis:
Untergang von Leberepithelien im Bereich
der Läppchenperipherie. Zwischen den Paren-
chymzelltrümmern pigmenthaltige Makrophagen.
Formalin. Butylmethylmetacrylat. Silberim-
prägnation nach Movat. Mikroskop. Vergr.
1000fach.

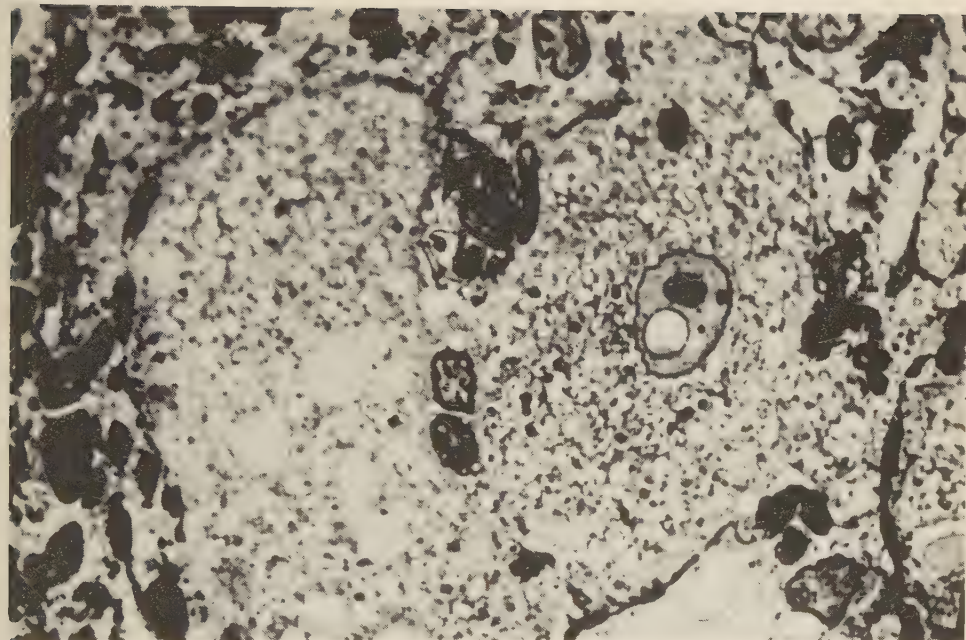


Abb. 6 Chronisch aggressive Hepatitis:
sogenannte "erstickende" Leberparenchym-
zelle. Anlagerung verdickter und ver-
dichteter argyrophiler Fasern an hydropisch
geschwollene Leberparenchymzelle.
Formalin. Butylmethacrylat. Silber-
imprägnation nach Movat. Mikroskop. Vergr.
1000fach.

5. Diskussion

5. 1. Zur diagnostischen Wertigkeit der Methode

Auf Grund der unter (3. 3.) zusammengestellten Tatsachen erfährt der diagnostische Wert der Methode eine wesentliche Begrenzung. Vor anderem wird bedeutsam die Kantenlänge der untersuchten Blöckchen, die aus präparatorischen Gründen im Höchstfall 2-3 mm beträgt. Dieser Nachteil kann auch durch Anfertigung von Schnitten aus mehreren Blöckchen (in der Regel wurden 3 Proben von jedem Punktzylinder abgetrennt und untersucht) nur bedingt ausgeglichen werden. Es liegt auf der Hand, daß insbesondere Prozesse, die mit einem Umbau einhergehen, nicht immer mit Sicherheit erfaßt werden können. Dieser Einwand gilt in ähnlicher Weise auch für konventionelle Präparate, da bekanntlich die Diagnose einer Leberzirrhose aus einem 2-3 cm langen Punktzylinder nicht immer mit Sicherheit gestellt werden kann. Weitere Einschränkungen betreffen die Differenzierung von Pigmenten, auf die oben bereits hingewiesen worden ist, sowie die in manchen Fällen erschwerte Unterscheidung mesenchymaler Zellelemente.

Bei 60 der 82 untersuchten Fälle ist anhand der angefertigten Semidünnschnitte eine diagnostische Beurteilung möglich. Eine solche ist unmöglich bei den restlichen 22 Fällen. In diesen Präparaten fehlen das portale Feld oder für eine Krankheitsform charakteristische Veränderungen.

Tabelle 2 bringt eine Aufstellung der Diagnosen, die anhand von Semidünnschnittpräparaten gestellt wurden. Als diagnostische Kriterien dienen die in der Einleitung erwähnten histologischen Veränderungen der jeweiligen Krankheitsformen.

Tabelle 2 Diagnostische Beurteilung von
-Semidünnschnitten

Krankheitsformen	Anzahl der Fälle
normale Leber	4
voll entwickelte Virushepatitis	6
Spätstadium der Virushepatitis	17
posthepatitische Narbenleber	9
chronisch persistierende Hepatitis	6
chronisch aggressive Hepatitis	16
Leberzirrhose	2

Unter den 59 diagnostisch auswertbaren Semidünnschnittpräparaten befinden sich 54 Krankheitsfälle, die eine Bestätigung der an paraffineingebetteten Schnitten gestellten Befunde ergeben. In 5 Fällen führt der Semidünnschnittbefund zu einer anderslautenden Diagnose. Tabelle 3 bringt eine vergleichende Zusammenstellung. In Spalte 1 finden sich die anhand von Paraffinschnitten gestellten Diagnosen. Die Spalten 2-3 enthalten die aufgrund der Semidünnschnitte getroffenen Beurteilungen. In Spalte 4 finden sich die anhand der Semidünnschnitte nicht beurteilbaren Fälle.

Aus der Tabelle folgt, daß mit Semidünnschnitten in ungefähr 70% eine diagnostische Beurteilung möglich ist, die am vorliegenden Material in 54 von 59 Fällen konkordant sind. Daher muß der diagnostische Wert der Methode im Vergleich zu herkömmlichen Präparationen geringer eingeschätzt werden.

Tabelle 3

Diagnosen	Anzahl der Diagnosen anhand konventioneller Paraffinschnitte	Anzahl der übereinstimmenden Diagnosen	Anzahl der nicht übereinstimmenden Diagnosen	Anzahl der nicht beurteilbaren Fälle	Anzahl der Diagnosen anhand von Semidünnschnittpräparaten
Normale Leber	4	4	0	0	4
Voll entwickelte Virushepatitis	8	6	1	1	6
Spätstadium der Virushepatitis	23	17	0	6	17
Posthepatitische Narbenleber	8	6	0	2	9
Chronisch persistierende Hepatitis	16	6	3	7	6
Chronisch aggressive Hepatitis	21	14	1	6	16
Leberzirrhose	2	2	0	0	2

4 Präparate werden ausgehend von einem klinisch-pathologischen Standpunkt als unauffällig bezeichnet. Die entsprechenden Semidünnschnitte bestätigen diese Beurteilung. Gleichfalls finden sich regelrechte Läppchenstrukturen und Periportalfelder. Die Morphologie des RES kommt in ihrer Vielgestaltigkeit an Semidünnschnitten deutlich zum Ausdruck. Sogenannte Zwischenzellen können wir nicht beobachten.

Die Diagnose "voll entwickelte Virushepatitis" (3) wird an Paraffinschnitten 8mal und aufgrund der Semidünnschnitte 6mal gestellt. In 6 Fällen ergibt sich somit eine Konkordanz. Ein weiteres Präparat zeigt eine Diskordanz mit den Befunden. Im Gegensatz zum herkömmlichen Paraffinschnitt zeigt sich eine ausgeprägte Gallengangswucherung, eine Ablagerung kollagener Fasern im periportalen Feld und eine deutliche Fibrosierung um die Zentralvene. Die Grenzplatte ist stärker als im HE-gefärbten Schnitt sichtbar, durchbrochen und infiltriert. Weiter finden sich fleckförmig disseminierte Parenchymzellnekrosen wie sie in der konventionellen Präparation nicht in diesem Ausmaß zu finden sind. Nach diesen Befunden handelt es sich um eine chronisch aggressive Hepatitis mit deutlicher Aktivität und nekrotischem Schub.

Weitgehende Ähnlichkeit des histologischen Bildes war in den konkordanten Fällen festzustellen. So imponiert die Histopathologie der "voll entwickelten Virushepatitis" bei beiden Methoden als entzündliche überwiegend lymphozytäre Infiltration der Periportalfelder, als Reaktion des Systems der Kupfferschen Sternzellen und als Schädigung der Parenchymzellen in Form verstreuter Einzelzellnekrosen, vorwiegend im Zentrum der Läppchen. Segmentkernige Leukozyten sind ebenfalls zu beobachten. Besser als in konventionellen Paraffinschnitten ist zu sehen, wie lymphozytäre Elemente untergehen-

den Leberparenchymzellen angelagert sind. Unterschiedliche Stadien des Parenchymzelluntergangs sind festzustellen. Im portalen Feld ist mit beiden Methoden in diesem Krankheitsstadium keine Vermehrung kollagener Faserbündel festzustellen. Die Galleductuli und Gefäße zeigen eine normale Struktur. Perizentral sehen wir, wie auch an Schnitten herkömmlicher Dicke beobachtet (2, 34, 36) sogenannte Ballonzellen. Im Gegensatz zu konventionellen Präparationen ist in den perizentral auftretenden Nestern von phagozytierenden Kupfferschen Sternzellen eine grobkörnige Pigmentierung festzustellen. Eine Differenzierung des Pigments ist nicht möglich. Für die virusbedingten Hepatitiden charakteristisch sind die in der HE-Färbung roten oder hyalinen Körper (34). Diese sogenannten Councilman-bodies erscheinen bei der Silberimprägnationsmethode als homogen dunkelbraune abgerundete aus dem Zellverband ausgestoßene Körper. Manchmal tragen sie Kernreste und zeigen eine inkonstante Beziehung zu proliferierten mesenchymalen Zellelementen. Die von Thaler (34) beschriebene Form des intrazellulär gelegenen roten Körpers können wir in unseren Präparaten nicht beobachten. Die noch reversible Vorstufe dieser eosinophilen Einzelzellnekrose ist die eosinophile Parenchymzelldegeneration, sie erscheint in der HE-Färbung als polygonal begrenzte Leberparenchymzelle. Das Zytoplasma ist durch Verlust der Basophilie homogen oder gekörnt dunkel-eosinophil. Die Kernstruktur ist aufgehoben. Das Chromatin ist homogen basophil. Die Zelle befindet sich noch im Epithelverband (2). Die Färbemethode nach Movat zeigt einen ähnlichen Befund mit dunkelbraunen bis schwarzen pyknotischen Zellkern und dunkelbraun granuliertem Zytoplasma. Diese Form des Zellschadens ist im ganzen Läppchenbereich anzutreffen. Im Gegensatz zu der HE-Färbung können wir Erscheinungsformen des Ikterus nicht oder nur schwer feststellen.

Gallepigment in Leberepithelien, das in der HE-Färbung als blaßgrüne , grasgrüne oder goldbraune , feine oder gröbere Tropfen im Zytoplasma von Leberzellen imponiert, (2) kann in Semidünnschnitten nicht immer als solches differenziert werden.

Die Diagnose "Spätstadium der Virushepatitis" wird in 23 Fällen gestellt. Eine Übereinstimmung ergibt sich in 17 Fällen. 6mal ist eine Beurteilung der Semidünnschnitte nicht möglich.

Als wichtiges morphologisches und differentialdiagnostisches Merkmal gehört zum Bild des Spätstadiums der Virushepatitis das Vorhandensein diffusen Eisens. Während man das Hämosiderin mit der Fe-Färbung gut darstellen kann, ist dies bei der Färbemethode nach Movat nicht möglich. In Leberparenchymzellen oder Makrophagennestern, die eine Fe-positive Reaktion ergeben, beobachten wir im analogen Semidünnschnittpräparat grobkörniges schwarzes Pigment. Wir benutzen dieses auffällige histologische Merkmal zur Differentialdiagnose gegenüber chronischen Hepatitiden, bei denen diese starke Pigmentierung nur in Einzelfällen auftritt. Bei dem Bild des Spätstadiums der Virushepatitis tritt weiter eine Vermehrung kollagener Faserbündel auf, die vor allem im periportalen Bereich zu beobachten ist. Es ist im Gegensatz zu den üblichen Färbemethoden deutlich zu sehen, wie die kollagenen Faserbündel an Leberepithelien angelagert sind. Dabei liegen die kollagenen Faserbündel im Disseschen Raum und interepithelial. Die letztgenannte Lokalisation führt zur Dissoziation der betroffenen Leberparenchymzellen. Wie in herkömmlich gefärbten Schnitten beobachten wir periportal eingesproßte Gallengangsregenerate. Das entzündliche Infiltrat ist in diesem Stadium noch vorhanden, aber geringer.

In den 6 nicht beurteilbaren Schnitten fehlt das periportale Feld.

Die Diagnose posthepatitische Narbenleber wird 8mal gestellt. 6 der Semidünnschnittbefunde zeigen konkordante Ergebnisse. In 2 Fällen ist eine Beurteilung nicht möglich.

Wesentliche Unterschiede zu herkömmlichen Präparationen sind im Semidünnschnitt nicht festzustellen. Besser erkennt man hier eine Verdichtung und verstärkte Zeichnung des Sinusendothels und eine fibröse Sklerosierung in der Umgebung der Zentralvene. Dunkelbraun bis schwarz gefärbte bindegewebige Züge gehen vom periportalten Feld aus zipflig ins Parenchym über. Eine Vermehrung von Galleductuli können wir hierbei nicht beobachten.

16 Paraffinschnitte zeigen die histologischen Veränderungen einer chronisch persistierenden Hepatitis. 6 der Semidünnschnittbefunde ergeben konkordante Befunde. 3mal ist eine Diskordanz zu verzeichnen. 7 der Semidünnschnittbefunde lassen keine Beurteilung zu.

Die Beobachtungen an den 6 konkordanten Präparaten decken sich weitgehend mit den in der Einleitung erwähnten Kriterien der chronisch persistierenden Hepatitis. Im periportalten Feld beobachten wir eine Vermehrung entzündlicher Zellinfiltrate. Die Grenzplatte ist nur geringfügig durchbrochen. Neben Lymphozyten, Histiozyten und Fibroblasten finden wir seltener Plasmazellen und sehr selten segmentkernige Leukozyten. Die von Schmid (31) beschriebenen Kollapsstraßen können wir in unserem Untersuchungsgut nicht feststellen. Periportal wie perizentral finden wir eine geringgradige Vermehrung kollagener Faserbündel.

In 2 der diskordanten Fälle zeigt das Semidünnschnittpräparat das histologische Bild einer posthepatitischen Narbenleber. Bei beiden Präparaten gilt jedoch die Einschränkung, daß die verstärkte Ablagerung kolla-

gener Faserbündel und das Fehlen entzündlicher Zellinfiltrate im periportalen Feld als ein Zufallsbefund angesehen werden kann.

Die 6 nicht beurteilbaren Semidünnschnitte weisen kein periportales Feld auf.

21 mal wird die Diagnose chronisch aggressive Hepatitis gestellt. In 14 Fällen ergibt sich eine Konkordanz, in einem Fall eine Diskordanz. Bei 6 Präparaten ist keine sichere Beurteilung möglich. In den übereinstimmenden Schnitten treffen wir im wesentlichen Veränderungen wie sie von mehreren Autoren beschrieben werden (3, 22, 31, 34, 36).

Die hauptsächlichen Leberzellveränderungen finden sich an der Läppchenperipherie. Die Formen des Zelluntergangs entsprechen denen, die bei akuter und subakuter Virushepatitis auftreten. In unmittelbarer Nähe der geschädigten Grenzplattenbezirke beobachten wir große Leberparenchymzellen mit lichtem Zytoplasma. Diese weisen an manchen Stellen Einbuchtungen auf, in denen Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen liegen. In wenigen Fällen können wir dieses Phänomen auch an Leberparenchymzellen beobachten, die lichtoptisch eine intakte Zellstruktur aufweisen. Wir stimmen damit den Befunden von Bianchi (3) zu, der diese Erscheinungen nicht als Mottenfraßnekrose wie Popper und Rubin (22), sondern als Mottenfraßnekrobiose ansieht. Dieses morphologische Phänomen darf als charakteristisch aber nicht als spezifisch für die chronisch aggressive Hepatitis angesehen werden. Wir finden es ebenfalls bei den untersuchten Stadien der Virushepatitis und bei chronisch persistierender Hepatitis. Seltener beobachten wir in diesem Läppchenbereich hyaline Zellnekrosen. Im Bereich der Piecemeal-nekrose werden von Popper (20) drei weitere Formen der Leberparenchymveränderung beschrieben. Ein

sogenannter anaboler Zelltyp mit breitem glykogenhaltigem Zellkern, breitem dichten Zytoplasmasaum mit Lysosomen, der in engem Kontakt mit lymphoiden Zellelementen steht. Wir können diesen Zelltyp ebenfalls beobachten. Jedoch ist es nach unseren Beobachtungen nicht die einzige Form des Leberparenchymuntergangs, die in engem Kontakt mit lymphoiden Zellen steht. Der zweite von Popper beschriebene Zelltyp zeigt einen kleinen Zellkern und einen breiten federartigen Zytoplasmaleib. Hyaline Schollen kommen im Zytoplasma vor. Er ist mit dem Begriff "cholestatic cell" charakterisiert. In unseren Semidünnschnittpräparaten können wir diese Zellform nicht differenzieren. Als dritte Zellform werden sogenannte "Aciniszysten" beschrieben. Dabei handelt es sich um Leberepithelien, die in Rosettenform angeordnet sind und ein Galleductuluslumen umgeben. Sie sollen elektronenoptisch eine Basalmembran aufweisen. Ähnliche Leberepithelformationen werden auch von uns beobachtet. Jedoch möchten wir das um Leberepithelien verdickte kollagene Bindegewebe nicht als Basalmembran auffassen, sondern als das Sinusoidalgitterfasergestützte, das in diesem Fall durch Anlagerung kollagener Faserbündel verdickt ist. Ob diese rosettenförmig angeordneten Leberepithelien ein Gallekanälchen umgeben läßt sich mit der von uns angewandten Färbemethode nicht feststellen, da die eingeschlossenen Hohlräume optisch leer erscheinen. Wie Popper (20) beobachten wir zwei morphologische Hauptphänomene chronisch aggressiver Hepatitis. Das eine zeichnet sich wie beschrieben durch Vermehrung des entzündlichen Zellinfiltrates aus. Das zweite ist durch die Vermehrung kollagener Fasern bestimmt. Beide können sowohl gleichzeitig als auch nacheinander ablaufen. Im Betrachtungsanschnitt (Punktat) kann der Eindruck entstehen, daß nur eines dieser Phänomene vorliegt oder

überwiegt. Popper räumt der Faserbildung eine größere prognostische Bedeutung ein als dem erstgenannten. Da es sich bei unseren Untersuchungen nicht um Verlaufsbeobachtungen handelt, können wir zu diesem Problem keine Stellung nehmen. Möglicherweise lassen sich aus diesen Phänomenen auch Therapeutische Konsequenzen ziehen. Bei dem erwähnten zweiten Erscheinungsbild der chronisch aggressiven Hepatitis liegen vermehrt kollagene Faserbündel in Nischen von Leberparenchymzellen. Diese zeigen lichtoptisch meist eine intakte Zellstruktur. Seltenere trifft man in diesem Bereich den Typ der hydropischen Zelldegeneration. Vermehrt treten im periportaln Feld sogenannte Pseudogallengangswucherungen auf. Diese reichen bis in die zipflig ausgezogenen Grenzplattenbezirke. Von hier aus ziehen bindegewebige Septen bis zur Zentralvene vor. Wegen des kleinen Bildausschnittes konnte dieser Befund nicht oft erhoben werden.

Im intermediären Läppchenbereich finden wir vereinzelt disseminiert fleckförmige Parenchymzellnekrosen mit mesenchymaler Begleitreaktion. Wir finden hier dieselben Stadien und Formen der Epithelzelldegeneration wie in der Läppchenperipherie.

Die perizentralen Leberparenchymveränderungen sind ausgeprägter als bei chronisch persistierender Hepatitis. Es sind die gleichen Zellphänomene, die auch in HE-gefärbten Schnitten beobachtet werden. Eine verstärkte Zeichnung des Sinusendothels ist in jedem Fall zu beobachten. Dabei liegen kollagene Faserbündel im Dissechen Raum und führen zu einer Kompression der angrenzenden Leberparenchymzellen.

Im erwähnten diskordanten Semidünnschnittpräparat vermissen wir eine zelldichte Infiltration des periportaln Feldes wie sie für eine chronisch aggressive Hepatitis charakteristisch ist. Aufgrund der ausgeprägten Ablagerung kollagener Faserbündel im periportaln Feld wie um die Zentralvene stellen wir somit die Diagnose posthepatitische Narbenleber. Wir sind uns jedoch be-

wußt, daß es sich dabei um einen Teilbefund handeln kann.

Unter den 6 Präparaten, die keine sichere Beurteilung zuließen, befinden sich 3, die kein periportales Feld aufweisen. In den anderen 3 Semidünnschnittpräparaten vermissen wir die Zentralvene. Ein beginnender Umbau ist nicht festzustellen. Die Abgrenzung gegenüber dem Spätstadium einer Virushepatitis ist wegen morphologisch ähnlicher Befunde nicht möglich.

Das morphologische Bild einer Leberzirrhose zeigt sich in 2 Semidünnschnittpräparaten. Beide Schnitte weisen eine Konkordanz mit den Befunden herkömmlicher Präparationen auf. Wesentliche histologische Unterschiede zwischen beiden Methoden sind nicht festzustellen. Die Bindegewebsvermehrung ist im Semidünnschnittpräparat deutlicher dargestellt.

5. 2. Differenzierung formalpathogenetischer Faktoren

Formalpathogenetisch sind bei der voll entwickelten Virushepatitis läppchenperipher auftretende Proliferationen von Bedeutung. Wir nehmen mit Büchner (4) und Kühn (14) an, daß es sich um eine Reaktion auf viral geschädigte Epithelien handelt. Die in (4.2.) beschriebenen Zellphänomene lassen einen weiteren Schädigungsmechanismus vermuten. Schon bei der voll entwickelten Virushepatitis, stärker im Spätstadium der Virushepatitis und ausgeprägt bei chronisch aggressiver Hepatitis werden lymphozytäre Zellen beobachtet, die an intakte Leberparenchymzellen angelagert sind. Eine direkte Schädigung durch Lymphozyten ist somit anzunehmen. Für die Entstehung der lytischen Gruppennekrosen werden 2 Faktoren diskutiert. Nach Popper und Schaffner (21) soll die Mesenchymproliferation die Sinusoide verlegen und durch

Anoxie den zentroacinären Zelluntergang auslösen. Andererseits werden die lytischen Zellnekrosen als Folge einer erhöhten funktionellen Beanspruchung der Zelle gedeutet (16). Für die Ballonzellen als Vorstufe dieses Zelluntergangstyps gelten die gleichen Erklärungen. Die intensive Reaktion des RES, wie sie auf dem Höhepunkt der Krankheit und im Rückbildungsstadium auftritt, darf mit Bianchi und Thaler (2, 34) , teilweise als Antwort auf Epitheluntergänge gedeutet werden. Welche Faktoren darüberhinaus diese starke RES-Aktivierung einleiten, läßt sich formal nicht klären. Die auftretenden mesenchymalen Proliferationen mit charakteristischen pigmenthaltigen Makrophagen in den fleckförmigen Parenchymzellnekrosen sind sekundärer Art. Ähnliches gilt für die Spätknötchen. Die bei der voll entwickelten Virushepatitis auftretenden Councilmanbodies werden auch bei anderen Parenchymschädigungen wie toxischen Leberschäden und bei Transplantatlebern (5, 12) beobachtet. Nach Befunden von Cossel (5) kann man diese Körper elektronenoptisch einteilen in solche mit noch lange erhaltenen Zellorganellen und solche mit schnell zerfallenen Organellen. Da sie oft keine Beziehung zu mesenchymalen Zellelementen zeigen, ist eine primäre Epithelschädigung anzunehmen. Die Ablagerung kollagener Fasern im periportalen Feld im Spätstadium der Virushepatitis deuten wir in Übereinstimmung mit Popper und Schaffner (25) als Entwicklung von Narbengewebe. Die geringfügige Proliferation von Pseudoductuli und doppelreihigen Leberzellplatten wird als Hyperregenerationsphänomen interpretiert (31, 2).

Formalpathogenetisch steht bei der posthepatitischen Narbenleber die Verdickung und Verdichtung kollagenen Bindegewebes im periportalen Feld im Vordergrund. Eine Schädigung der Leberparenchymzellen durch Faserbündel kann hier nur in geringem Maß beobachtet werden. Die peri-

zentrale Fibrosierung führt zu keinem vermehrten Zelluntergang.

Bei der chronisch persistierenden Hepatitis ist die Schädigung der Leberparenchymzellen durch mesenchymale insbesondere lymphozytäre Zellelemente nur gering ausgeprägt. Die perizentral beobachteten Ballonzellen und läppchenintermediären Gruppennekrosen finden formal keine Erklärung. Die gering ausgeprägte perizentrale Sklerose kann nicht als alleinige Ursache angesehen werden.

Wie bei herkömmlichen Schnitten können wir im histologischen Bild der chronisch aggressiven Hepatitis 2 Schädigungsmechanismen differenzieren. Das Zusammenwirken einer fibroblastischen (9) und einer immunozytären (18) Komponente führt zu den in (4. 2.) beschriebenen Veränderungen. Es ergeben sich ähnliche Formen des Zelluntergangs wie bei chronisch persistierender Hepatitis und bei den untersuchten Stadien der Virushepatitis. Wie schon erwähnt ist für die chronisch aggressive Hepatitis eine Form des Parenchymzelluntergangs charakteristisch, die eine periepitheliale Häufung von Lymphozyten, Makrophagen und manchmal Plasmazellen zeigt. Dabei ist in einigen Fällen lichtmikroskopisch wie elektronenmikroskopisch (22) die Parenchymzellstruktur intakt. Von Popper werden sie als anabole Zelltypen bezeichnet. Die untergehenden Zellen zeigen im Elektronenmikroskop eine vesikuläre Dilatation des Endoplasmatischen Retikulums (EPR) und eine Bewegung der Ribosomen vom EPR weg. Lichtmikroskopisch ist trotz weitgehender Zytoplasmadefekte ein intakter Zellkern zu sehen. Faronnetto et al. (19) und Roessner et al. (27) haben dieses Phänomen elektronenoptisch auch bei allogenen Transplantatlebern beobachtet. Bei Autotransplantaten bleibt eine Infiltration großer lymphatischer Zellen weitgehend aus (33, 16). Ähnliche Bilder, wie sie oben beschrieben wurden, werden auch bei verschiedenen Auto-

aggressionserkrankungen des Menschen und experimentellen Immunopathien festgestellt, für die Immunreaktionen vom Spättyp wesentlich sind (1, 38). Wir nehmen eine direkte Schädigung der Leberparenchymzellen durch Lymphozyten an. Sogenannte Councilmanbodies zeigen wie bei allen anderen beschriebenen Krankheitsformen oft keine Beziehungen zu mesenchymalen Zellelementen. Sie könnten das morphologische Äquivalent einer Viruspersistenz darstellen. Bei Transplantatlebern und toxischen Leberschädigungen werden sie ebenfalls beschrieben (5, 27). Auffällig ist der Typ der sogenannten erstickenden Leberzelle (7), der auch im Spätstadium der Virushepatitis zu sehen ist, in ausgeprägter Form jedoch bei chronisch aggressiver Hepatitis auftritt. Aufgrund der periepitheelialen Faservermehrung nehmen wir eine primäre Schädigung durch kollagene Fasern an. Die Ursache dieser ausgeprägten Faservermehrung ist in der erhöhten mesenchymalen Aktivität zu suchen (9). Im periportalen Feld verstehen wir sie hauptsächlich als Bildung von Narbengewebe (26, 34). Die gewucherten Galleductuli sollen dabei als Gerüst für die Ablagerung von Collagen dienen (6, 10, 29). Wie von elektronenoptischen Untersuchern festgestellt, kommt es über die Aktivierung mesenchymaler Zellen zu Mucopolysaccharidablagerungen im Disseschen Raum und zu einer Kapillarisation der Sinusoidwände (5, 7, 9, 10, 24, 26, 29). Soweit Fibroblasten fehlen, soll die Fibrosierung durch den Kollaps des Gitterfasergerüsts entstanden sein (26). Die Kollapsstraßen leiten über zu einer Septenbildung, die den Umbau der Läppchenstruktur andeutet. Mit Schmid (31) sehen wir in der Kapillarisation der Sinusoide die Ursache für die disseminierten intermediären Parenchymzellnekrosen. Als zusätzlicher Faktor ist die Verlegung des Sinusoidlumens durch mesenchymale Zellelemente zu erwägen. Die allgemeine RES-Aktivierung deuten wir wie

die herdförmigen Kupfferzellwucherungen als Reaktion auf Epitheluntergänge.

Die formalpathogenetischen Phänomene, die das Bild des Spätstadiums der Virushepatitis und der chronisch aggressiven Hepatitis prägen, sind somit weitgehend identisch. Sie unterscheiden sich lediglich in Ausmaß und Aktivität.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen einer Kasuistik wird über Beobachtungen an Semidünnschnitten berichtet. Von 82 bioptisch gewonnenen Leberpunktaten werden $\approx 0,2\mu$ dicke Schnitte hergestellt und nach der von Movat angegebenen Silberimprägnationsmethode behandelt. Unter den untersuchten Krankheitsgruppen finden sich entsprechend ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung gehäuft Spätstadien der Virushepatitis, chronisch persistierende und chronisch aggressive Hepatitiden.

In 70% der Fälle ist eine diagnostische Beurteilung der Semidünnschnitte möglich. Der diagnostische Wert der Methode ist somit geringer einzuschätzen als der herkömmlicher Präparationen. Im wesentlichen zeigen die histologischen Bilder eine Übereinstimmung mit Befunden konventionell angefertigter Schnitte. Andererseits können gewisse Beziehungen zu elektronenoptischen Befunden dargestellt werden.

Verschiedene formalpathogenetische Faktoren lassen sich differenzieren. Dabei werden in den einzelnen Krankheitsbildern histologisch gleiche schädigende Mechanismen erkannt, deren quantitative Zusammensetzung bei den jeweiligen Krankheitsformen variiert und so zu unterschiedlichen morphologischen Veränderungen führt.

Zwei Formen des Epitheluntergangs werden als wesentlich für die Pathogenese der chronisch aggressiven Hepatitis angesehen. Für eine ist die periepitheliale Vermehrung von Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen bedeutungsvoll. Die zweite zeigt eine verstärkte Anlagerung kollagener Fasern um die Leberparenchymzelle. Beide Zelluntergangsformen sind als charakteristisch jedoch nicht als spezifisch für die chronisch aggressive Hepatitis zu beurteilen, da sie auch bei anderen Krankheitsformen beobachtet werden. Diese Epitheluntergangssphänomene stellen primär mesenchymale Proliferationen mit sekundärer Epithelschädigung dar.

Als weitere Typen der Leberparenchymschädigung werden sogenannte Councilmanbodies und sogenannte Ballonzellen beschrieben. Sie zeigen oft keine Beziehung zu mesenchymalen Zellelementen. Bei beiden handelt es sich um primäre Epitheluntergänge mit sekundärer mesenchymaler Reaktion.

Herrn Prof. Dr. F.K. KÖßling

möchte ich für die wertvollen Anregungen beim Verfassen dieser Arbeit ganz herzlich danken.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Backwinkel, K.-P.;
Schade, K.; Themann, H.
Vergleichende Elektronen-
mikroskopische Untersuch-
ungen bei Struma lympho-
matisa Hashimoto und Ex-
perimenteller Autoimmun-
thyreoiditis. Beitr. path.
Anat. 140, 362- 377 (1970)
- 2) Bianchi, L.
Punktat-Morphologie und
Differentialdiagnose der
Hepatitis. Huber, Bern und
Stuttgart 1967
- 3) Bianchi, L.; J. De
Groote; V. Desmet; P.
Gedigk; G. Korb; H. Pop-
per; H. Foulson; P.J.
Scheuer; M. Schmid; H. Tha-
ler; W. Wepler.
Morphologische Kriterien
der Virushepatitis. Dt.
med. Ws. 47, 1817- 1821
(1971)
- 4) Büchner, F.
Das bioptische histologi-
sche Bild der Hepatitis
epidemica. Klin. Ws. 23,
346- 358 (1944)
- 5) Cossel, L.
Über akutes Auftreten von
Basalmembranen an den Le-
bersinusoiden. Beitr.
path. Anat. 134, 103-
122 (1966)

- 6) Elias, H. Morphology of the liver.
New York Academy Press
1969
- 7) Gerlach, U.; G. Manitz;
H. Themann Feinstrukturuntersuchun-
gen bei aktiver chronisch-
er Hepatitis unter beson-
derer Berücksichtigung
des Mesenchyms. Acta hepa-
tosplenol. 7, 90- 105(1969)
- 8) J. De Groote; V. Desmet;
P. Gedigk; G. Korb; H. Pop-
per; H. Poulsen; P.J. Scheu-
er; M. Schmid; H. Thaler;
E. Uehlinger; u. W. Wep-
ler Systematik der chronischen
Hepatitis. Dt. med.
Ws. 44/2 , 2101- 2102
(1968)
- 9) Hauss, Werner H. Die unspezifische Mesen-
chymreaktion. Zur Patho-
genese der reaktiven Mes-
enchymerkrankungen. Thie-
me Stuttgart 1968, 115-
118
- 10) Hübner, G. Elektronenmikroskopische
Untersuchungen bei chroni-
schen Lebererkrankungen
des Menschen. Verh. Dt.
Path. Ges. 46, 224- 229
(1962)
- 11) Hübner, G. Die pathischen Reaktionen
des Lebergewebes. Fischer.
Stuttgart 130- 140 (1968)

- 12) Klion, M.; Schaffner, F.
The ultrastructure of acidophilic councilman-like bodies in the Liver. Am. j. path. 48, 755 - 768 (1966)
- 13) KÖßling, F.K.; Meyer
zum Büschenfelde, K.H.
Zur Induktion einer aktiven chronischen Hepatitis durch heterologe lösliche Leberproteine. Virchow's Archiv 345, 365 - 376 (1968).
- 14) Kühn, H.A.
Die formale Pathogenese der Hepatitis epidemica nach Untersuchungen an Leberpunktaten. Beitr. path. Anat. 109, 589 - 649 (1947)
- 15) Mc Bride, R.A.; Wheeler, H.B.; Smith, L.L.; Moore, F.D.; Dammin, G.J.;
Homotransplantation of the canine liver as an orthotopic vascularized graft. Am. j. path. 41, 501 - 521 (1962)
- 16) Oehlert, W.
Persönliche Mitteilung an Bianchi, L. 1965 in: Bianchi, L.: Punktatmorphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis. Huber, Bern u. Stuttgart 1967, S. 43
- 17) Pesendorfer, F.; Krassnitzky, O.; F. Wewalka.
Immunophoretischer Nachweis von "Hepatitis-associated-antigen". Klin. Ws. 48, 58 - 62 (1970)

- 18) Paronetto, F.; Popper, H.
Immune reactions in chronic liver diseases, in: Current Problems in Immunology. O. Westphal; H.E. Bock; E. Grundmann; Springer, Berlin 1969 S. 213 - 231
- 19) Paronetto, F.; Horowitz, R. E.; Sicular, A.; Burrow, L.; Kark, A.; Popper, H.
Immunologic observations on homografts. 1. The canine liver. Transplant. 3, 303 - 317 (1965)
- 20) Popper, H.
Morphological and Immunological Studies on chronic aggressive Hepatitis and Primary biliary cirrhosis. in: Smith, M. a. R. Williams, Immunology of the Liver. Heinemann Ltd. London 1971, S. 17-27.
- 21) Popper, H. a. Schaffner, F.
The Liver; structure and function. The Blakiston Div., New York 1957
- 22) Popper, H.; S. Goldfarb; F. Hutterer; T. Paronetto; E. Rubin; F. Schaffner; F.G. Zack
Factors determining chronicity in liver disease. A progress report. J. Mt. Sinai Hosp. 30, 336 - 344 (1963)

- 23) Popper, H.; Paronetto, F.; Schaffner, F.; Immune processes in the pathogenesis of Liver disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 124, 781 - 799 (1965)
- 24) Popper, H. a. Schaffner, F. Capillarisation of hepatic sinusoids in man. Gastroent. 44, 239- 249 (1963)
- 25) Popper, H. a. Schaffner, F. Progress in liver diseases. Vol. 2 New York 1965
- 26) Popper, H. u. Schaffner, F. Die Mesenchymreaktion auf Parenchymschädigungen zum Problem der chronischen Hepatitis. Med. Welt 20, 1082 - 1088 (1965)
- 27) Roessner, A.S.; T. S. Lie; D. Schulz; D.B. v. Fassewitz; H. Themann Zur Feinstruktur der orthotop transplantierten, allo-genen Hundeleber. Virchows Arch. Abt. B 9, 354 - 370 (1971)
- 28) Sherlock, S. The Immunology of liver disease. Am. j. med. 49, 693 - 711 (1970)
- 29) Schaffner, F. Electron microscopic studies in chronic Hepatitis. in: Advances in Hepatology. Vandenbroucke, J. a. De Groote, J.; Basel , S. Karger 1965 S. 31 - 38

- 36) Wepler, W. u. Wildhirt, E. Klinische Histopathologie der Leber. Thieme, Stuttgart 1968
- 37) Wepler, W. Zur Morphologie chronischer Leberkrankheiten. Leber, Magen, Darm 2, 45-50 (1971)
- 38) Wiener, J. Ultrastructural Aspects of Delayed Hypersensitivity. in: Current Topics in Pathology. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 52, 143 - 208 (1970)

8. Lebenslauf

Am 6. Februar 1945 wurde ich, Manfred Pohl, als erstes Kind der Eheleute Reinhard Pohl und Philippine Pohl, geb. Nickel, in Pforzheim geboren. Mein Vater ist von Beruf Maschinenschlosser.

Ab Frühjahr 1951 besuchte ich die Volksschule in Otterbach und wurde dann im Frühjahr 1956 nach bestandener Prüfung in das Staatliche Altsprachliche Gymnasium in Kaiserslautern aufgenommen. Im Frühjahr 1965 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung mit Erfolg ab. Nach meiner Zulassung zum Studium der Medizin immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1965 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Ende Wintersemester 1965/66 bestand ich an dieser Universität die naturwissenschaftliche Vorprüfung und Ende Wintersemester 1967/68 die ärztliche Vorprüfung. Am 8. Juli 1971 beendete ich das Medizinstudium mit dem erfolgreichen Bestehen des Staatsexamens. Vom 1. September 1971 bis zum 31. Januar 1972 war ich als Medizinalassistent und als Doktorand am Pathologischen Institut der Universitätskliniken Mainz tätig. Nach meiner Medizinalassistentenzeit möchte ich die Facharztausbildung für Innere Medizin anstreben.

